

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 200 156  
A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 86105647.1

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 61 K 33/40**

(22) Anmeldetag: 24.04.86

(30) Priorität: 02.05.85 DE 3515748

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
05.11.86 Patentblatt 86/45

(64) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Anmelder: OXO-Chemie GmbH  
Maassstrasse 24  
D-6900 Heidelberg(DE)

(72) Erfinder: Kühne, Friedrich W., Dr.  
Bergstrasse 72  
D-6900 Heidelberg(DE)

(72) Erfinder: Stahl, Kurt-Wilhelm, Prof. Dr. Dr.  
Goethestrasse 69  
D-7800 Freiburg(DE)

(74) Vertreter: Schulze, Ilse, Dipl.-Chem. et al,  
Patentanwälte Dipl.-Chem. I. Schulze Dipl.-Ing. E.  
Gutscher Gaisbergstrasse 3  
D-6900 Heidelberg(DE)

(54) Verwendung einer wässrigen Chloritmatrix-Lösung bei der Behandlung von Tumoren.

(57) Es wird die Verwendung einer wässrigen Lösung einer chemisch stabilisierten Chloritmatrix zur intravenösen und/oder lokalen Applikation bei Tumorbehandlungen beschrieben.

EP 0 200 156 A2

Patentanwälte  
ipl.-Chem. I. S. HULZE  
ipl.-Ing. E. GUTSCHER

Galebergstraße 3  
900 HEIDELBERG 1  
Telephon 06221/23269

0200156

- 1 -

Anmelder: OXO Chemie GmbH, Maaßstrasse 24,  
6900 Heidelberg

### Verwendung einer wässrigen Chloritmatrix- Lösung bei der Behandlung von Tumoren

Die Erfindung betrifft die Verwendung einer Chlorit-  
matrix-Lösung bei der Behandlung von Tumoren.

Bei der herkömmlichen chemotherapeutischen Behandlung von  
Tumoren muss zur Erreichung einer objektivierbaren Tumor-  
5 regression ein erhebliches, die Lebensqualität beeinträch-  
tigendes Nebenwirkungsrisiko in Kauf genommen werden.

Aufgabe der Erfindung ist es, mit Hilfe einer Zubereitung  
dieses Nebenwirkungsrisiko chemotherapeutischer und radio-  
therapeutischer Behandlungen von Tumoren zu verringern, bei  
10 gleichzeitiger Verbesserung oder mindestens Beibehaltung der  
therapeutischen Wirksamkeit der Behandlungen.

Gelöst wird diese Aufgabe durch die Verwendung einer Zube-  
reitung, bestehend aus einer wässrigen Lösung einer chemisch  
stabilisierten Chloritmatrix zur intravenösen und lokalen  
15 Applikation bei Tumorbehandlungen.

Die Verwendung der Zubereitung kann kombiniert werden mit  
Radiotherapie, mit Chemotherapie, mit Radio- und Chemotherapie,  
sowie mit Chemotherapie und Hyperthermie.

Eine Chloritmatrix mit aktiviertem Sauerstoff ist aus der  
20 DE-OS 32 13 389 bekannt und als Wundbehandlungsmittel bereits  
erfolgreich eingesetzt. Es wurde nun überraschender Weise ge-  
funden, daß eine chemisch stabilisierte Chloritmatrix mit

guten Ergebnissen bei Tumorbehandlungen verwendet werden kann, wobei die Matrix durch Sauerstoff oder ein anderes Element der Gruppen VI a + b des Periodischen Systems oder in einer anderen Weise stabilisiert sein kann. Es ist bekannt, daß die Sauerstoffversorgung von malignen Tumoren die Wirksamkeit verschiedener therapeutischer Maßnahmen, wie ionisierender Strahlen oder bestimmter Chemotherapeutika sehr stark beeinflussen kann. Versuche haben gezeigt, daß bei intravenöser Verabreichung einer isotonen Lösung der Chloritmatrix ein Pasteur-Effekt erreicht werden kann, wobei die Wirkung der Chloritmatrix direkt und/oder indirekt ist. Eine direkte und indirekte Wirkung ist gegeben, wenn der Stabilisator der Chloritmatrix Sauerstoff ist. Indirekt ist die Wirkung, wenn mit einem anderen Element der Gruppe VI a + b des Periodischen Systems oder auf andere Weise, z. B. einem hohen pH-Wert, stabilisiert ist.

Es wurde gefunden, daß die Chloritmatrix praktisch als Biochemikalie bereits im mikromolaren Bereich und darunter wirkt und deshalb auch nicht in Überkonzentrationen angeboten werden muß, um seine Wirkung zu entfalten. Dabei wird angenommen, daß eine aktivierte nicht toxische Sauerstoffspezies gebildet wird, durch die eine Erhöhung der Durchblutung in peripheren, hypoxischen Bereichen durch Vasodilatation sowie eine Sauerstoff-Sparmaßnahme in den Mitochondrien erreicht wird. Diese Wirkung dürfte zu einer Erhöhung der Sauerstoffwerte im Gewebe bzw. in den Körperflüssigkeiten nach der Zugabe der Chloritmatrix beitragen.

Wird die Chemotherapie und die Radiotherapie mit einer Chloritmatrix-Behandlung kombiniert, können zur Erreichung gleicher Ergebnisse die Dosierungen chemotherapeutischer Mittel sowie

der Bestrahlungen - und damit das Nebenwirkungsrisiko - wesentlich verringert werden.

Experimentelle Ergebnisse zur antitumorösen Wirksamkeit von stabilisierter Chloritmatrix.

- 5 Zur Verwendung kam eine isotone Lösung von sauerstoffstabilisierter Chloritmatrix, welche  $2,8 \times 10^2$  Oxidationseinheiten gemessen über die gaschromatographische Bestimmung freigesetzten Ethylens aus einem geeigneten Indikator-molekül enthält. Versuche an mehreren Transplantationstumormodellen der Maus bzw.  
10 der Ratte haben gezeigt, daß die Chloritmatrix-Lösung in Abhängigkeit von der Dosierung (Dosierungen: 0,17, 0,34 und 0,68 ml Chloritmatrix-Lösung/kg Körpergewicht, gegeben 1 x täglich parenteral) das Tumorstadium verlangsamt. Die  
15 hemmende Wirkung bezieht sich bei metastasierenden soliden Tumoren nicht nur auf den Primärtumor, sondern auch auf die Sekundärabsiedelungen (Metastasen).

- Die Testung auf antitumoröse Wirksamkeit brachte bei folgenden Transplantationstumoren positive Ergebnisse: Lewis Lung, Adenokarzinom der C 57 BI/6 Maus, Harding-Passey-Sarkom der  
20 C 57 BI/6 Maus, Friend-Virusleukämie der NMRI-Maus sowie L 5222 Leukämie der BD IX-Ratte. Bei allen hier genannten Tumoren fiel auf, daß unter der Behandlung mit der stabilisierten Chloritmatrix die Gewichtsreduktion zwar undramatischer verlief als bei dem mit Cyclophosphamid behandelten Positiv-  
25 kontrollen, daß aber die mit Chloritmatrix-Lösung behandelten Tiere ein deutlich besseres und aktiveres Allgemeinbefinden zeigten als die mit dem cytotoxischen Chemotherapeutikum therapierten Tiere.

Stabilisierte Chloritmatrices werden durch Komplexierung mit macrocyclische Tetrapyrrole enthaltenden Biomolekülen zu elektronenaffinen Verbindungen aktiviert. Von elektronenaffinen Verbindungen ist bekannt, daß sie strahlensensibilisierend bei der radiotherapeutischen Behandlung von bösartigen Tumoren wirken (Literaturzitat W. Porschen, K. Gewehr, L.E. Feinendegen, Med. Physik Band 2 Seite 467-479/1976). Diese pharmakologische Eigenschaft konnte durch erste positive Befunde in der Strahlentherapie nach parenteraler Vorbehandlung mit der Chloritmatrix-Lösung bei Patienten mit strahlentherapeutisch schlecht ansprechbaren Tumoren bestätigt werden.

Die tierexperimentell durchgeführten therapeutischen Versuche an Transplantationstumoren haben gezeigt, daß die antitumoröse Wirksamkeit von stabilisierten Chloritmatrices kein cytotoxischer bzw. cytostatischer Effekt ist. Vielmehr beeinflussen die stabilisierten Chloritmatrices einerseits das körpereigene Abwehrsystem, andererseits zeigen die mit der L 5222 und der Friendvirus-Leukämie durchgeführten Versuche, daß die Chloritmatrices eine revertierende Wirkung auf den bösartigen Zellphänotyp der Tumoren hat. Diese im Vergleich zu den herkömmlichen Chemotherapeutika völlig anders gearteten Angriffspunkte führen zu dem Schluß, daß eine Zusatzbehandlung mit stabilisierten Chloritmatrices den antitumorösen Effekt der klassischen Chemotherapeutika potenzieren kann.

P A T E N T A N S P R Ü C H E  
=====

1. Verwendung einer Zubereitung, bestehend aus einer wässrigen Lösung einer chemisch stabilisierten Chloritmatrix zur intravenösen und/oder lokalen Applikation bei Tumorbehandlungen.
2. Verwendung der Zubereitung nach Anspruch 1, kombiniert mit Radiotherapie.
3. Verwendung der Zubereitung nach Anspruch 1, kombiniert mit Chemotherapie.
4. Verwendung der Zubereitung nach Anspruch 1, kombiniert mit Radiotherapie und Chemotherapie.
5. Verwendung der Zubereitung nach Anspruch 1, kombiniert mit Chemotherapie und Hyperthermie.